

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.36.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),

X **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), tj.:

X pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

27.11.2020 Ewelina Bernaszuk

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

27.11.2020 Ewelina Bernaszuk

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdział 4.1.4., 4.3. str. 39</p>	<p>Uwaga: „Analiza kliniczna wnioskodawcy tylko częściowo odpowiada problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem. Znaczną część AKL wnioskodawcy obejmuje opis wyników badań GEMINI II i Watanabe 2020, w których przerwanie lub kontynuacja dalszego leczenia następowała już po terapii indukcyjnej. Jednak zdaniem analityków Agencji, wyników dla przerwania leczenia wedolizumabem. po 6 tygodniowej terapii indukcyjnej lub kontynuacji tego leczenia do 52 tygodni nie można utożsamiać z sytuacją, której dotyczy wnioski, tj. przerwaniem leczenia po 24 miesiącach terapii (łącznie indukcyjnej i podtrzymującej) lub jego kontynuacją. W związku z tym w analizie weryfikacyjnej skupiono się na wynikach badań długookresowych.”</p> <p>Komentarz: Konstrukcja badania GEMINI II (tj. leczenie indukcyjne WED, a następnie randomizacja chorych z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu terapii do grupy kontynuującej leczenie WED lub do grupy PLC) odzwierciedla rozpatrywaną we wniosku refundacyjnym sytuację chorych z ChLC w Polsce. Należy bowiem w tym miejscu zauważyć, że najistotniejszym aspektem rozpatrywanej sytuacji jest porównanie kontynuacji leczenia wedolizumabem z przerwaniem skutecznego leczenia wedolizumabem, tak jak obecnie wygląda sytuacja refundacyjna w Polsce podyktowana zapisami istniejącego Programu Lekowego B.32. Zgodnie z powyższą narracją – wykonanie takiego porównania umożliwiają dane z badania GEMINI II.</p> <p>Należy podkreślić, że <u>niemożliwym jest przedstawienie wyników badania dla bezterminowego horyzontu czasowego</u>. Nie należy również oczekiwać publikacji długoterminowych wyników badania, w którym w jednym z ramion przez wiele lat chorzy z tak ciężkim nasileniem choroby, jak w przypadku rozpatrywanej populacji chorych, otrzymywaliby PLC i leczenie wspomagające (terapię standardową), a więc przez ten cały czas byłoby leczenie suboptymalnie. Z przyczyn etycznych, nie należy też oczekiwać przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym chorzy po 2 latach prowadzenia skutecznej terapii zarejestrowanym lekiem (wszyscy chorzy, bez żadnej dodatkowej oceny lekarskiej w zakresie rokowania chorego, jak to ma miejsce w obecnym programie lekowym w Polsce), byłoby randomizowani do ramienia placebo (powrót do terapii lekami konwencjonalnymi, które w przeszłości okazały się nieskuteczne). Wobec tego w <i>Analizie Klinicznej</i>, oprócz badania GEMINI II, które jako jedyne pozwala na wykonanie analizy porównawczej, przedstawiono dodatkowo dostępne długoterminowe wyniki skuteczności na podstawie badania jednoramiennego OBSERV-IBD i GEMINI LTS. Badania te choć dotyczą długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED, to jednak w przeciwieństwie do GEMINI II nie pokazują wyników względnych (w porównaniu z BSC), a więc nie mogą posłużyć do wykonania analizy porównawczej, a właśnie taką analizę należy wykonać w ramach raportu oceny technologii medycznej. Badanie GEMINI II, pomimo ograniczenia, dostarcza najlepszy możliwy zestaw danych (ang. <i>best available evidence</i>, BAE) do przeprowadzenia analizy klinicznej i ekonomicznej dla zdefiniowanego problemu decyzyjnego.</p> <p>Warto także przytoczyć wypowiedź prezes honorowej dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej, reprezentującej Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”. Wypowiedź ta wyraźnie wskazuje na niezaspokojoną potrzebę chorych na ChLC w zakresie kontynuacji skutecznego leczenia biologicznego: „<i>Takie podejście, o czym piszemy od lat, czyli przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne ze stanowiskiem specjalistów i wynikami badań naukowych. Należy podkreślić, że do programów kwalifikowani są pacjenci nie reagujący na konwencjonalne leczenie, mający przeciwwskazania do jego stosowania oraz tacy, którzy utracili na nie odpowiedź, u których przebieg choroby jest ciężki i wielokrotnie przebiegający z powikłaniami. Przerwanie skutecznego</i></p>

	<p>leczenia często stanowi zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjentów, gdyż leczenie włączone ponownie może się okazać nieskuteczne.”</p> <p>Niejednokrotnie obserwowana jest sytuacja, w której badania kliniczne nie w pełni odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce, z uwagi na co raz powszechniejszy fakt, zawężenia populacji objętej finansowaniem w ramach programu lekowego względem populacji pacjentów z badania rejestracyjnego. Zatem niedopasowanie punktu czasowego oceny w badaniu GEMINI II względem programu lekowego B.32 nie powinno stanowić podstawy do odstąpienia od prezentacji i uznania wyników tego badania, zgodnie z zasadą BAE.</p>
str. 48 i str. 53	<p>Uwagi:</p> <p>„Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanego badania wykazującego wyższość produktu Entyvio (wedolizumab) stosowanego powyżej 24 miesiąca (do momentu utraty odpowiedzi na leczenie) względem przerwania tego leczenia i kontynuacji terapii leczeniem standardowym. Randomizowane badanie kliniczne GEMINI II przedstawione w analizie wnioskodawcy wykazuje wyższość wedolizumabu nad leczeniem standardowym w krótszym horyzoncie czasowym, tj. poniżej 24 miesiąca terapii.”</p> <p>„Poniżej przedstawiono wartości wyznaczonej CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [...]”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Zgodnie z przedłożonymi analizami populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z ChLC leczeni wedolizumabem (WED) przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym programie lekowym, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Należy zauważyć, że wszyscy spośród tych chorych wykazali już w przeszłości brak odpowiedzi na leczenie standardowe (ew. przeciwwskazania lub nietolerancję, co było kryterium kwalifikacji do programu). W związku z powyższym w momencie wyłączenia chorego z programu lekowego po 24 miesiącach terapii dochodzi do porównania leczenia wykazującego 100% skuteczność (wedolizumab) z terapią standardową, w przypadku której nieskuteczność została już stwierdzona na poprzednich etapach leczenia.</p> <p>Wymaganie randomizowanego badania klinicznego nie jest zatem w tym przypadku konieczne do wykazania niepodważalnej wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem. Oszacowanie ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 wynikające z zapisów <i>Ustawy o refundacji</i> nie może być w tej sytuacji interpretowane ani stanowić jakiegokolwiek podstawy do wyznaczenia realnych kosztów terapii WED. W analizowanym problemie dochodzi bowiem do sytuacji, w której porównywany jest lek o udowodnionej skuteczności z terapią standardową stosowaną tylko z powodu braku alternatywy, tak aby nie pozbawiać chorego dostępu do jakiegokolwiek leczenia. W tym miejscu schematu terapeutycznego trudno oczekiwać dowodów klinicznych, a wymóg dostępności badań randomizowanych dla porównania leczenia standardowego z terapią biologiczną tym bardziej jest nieuzasadniony.</p>
str. 50	<p>Uwaga:</p> <p>„Dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 52 tyg. badania RCT GEMINI II oraz 162 tyg. badania obserwacyjnego OBSERV-IBD. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres dożywnotniego horyzontu czasowego (64 lata) jest obarczona dużą niepewnością.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Należy zauważyć, że w modelu ekonomicznym po 162 tygodniach terapii skuteczność leczenia WED wykazuje zaledwie ok. 5% chorych w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz poniżej 10% w populacji niestosujących wcześniej</p>

	inhibitorów TNF-alfa. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz dyskontowanie (powodujące, że przyszłe koszty i efekty zdrowotne coraz bardziej oddalone w czasie mają coraz mniejszą wartość względem punktu początkowego), niepewność związana ze skutecznością WED powyżej 162 tygodnia terapii nie przekłada się w sposób znaczący na wynik a tym bardziej na wnioskowanie z analizy ekonomicznej.
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
---	-------

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.